


**PHENOXYPROPANOLAMINES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**

**Patent number:** WO0143744  
**Publication date:** 2001-06-21  
**Inventor:** CECCHI ROBERTO (IT)  
**Applicant:** SANOFI SYNTHELABO (FR); CECCHI ROBERTO (IT)  
**Classification:**  
- **international:** A61K31/4468; A61P1/00; C07D211/58; C07D401/04  
- **european:** C07D211/58, C07D401/04  
**Application number:** WO2000FR03535 20001214  
**Priority number(s):** FR19990015931 19991217; FR19990015932 19991217

**Cited documents:**

DE3524955  
EP0095454  
US5627196  
WO9965895  
WO9952872

**Abstract of WO0143744**

The invention relates to compounds of formula (I), wherein R1 represents a hydrogen or halogen atom, an S(O)Z-(C1-C4)alkyl, S(O)Z-(C1-C4)R3, -SO2-NH-(C1-C4)alkyl, -NHCO(C1-C4)alkyl, CO(C1-C4)alkyl or NHSO2(C1-C4)alkyl group; m and n represent, independently, 0, 1 or 2; A represents a group of formula (a) or (b), wherein X is N or CH; and their salts or solvates. The invention also relates to a method for producing the inventive compounds, to the intermediate products and to pharmaceutical products containing them.

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
21 juin 2001 (21.06.2001)

PCT

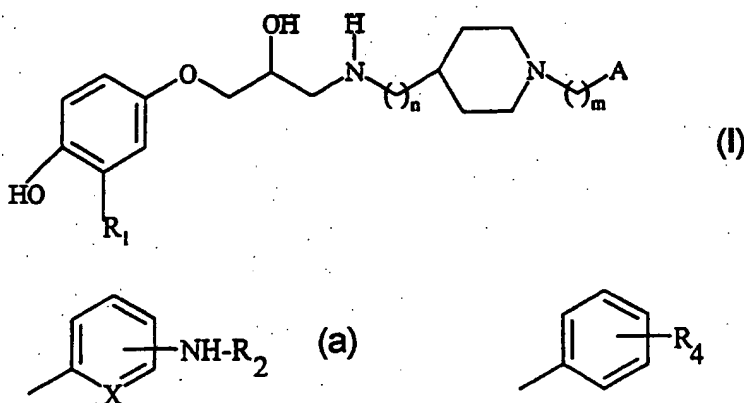
(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/43744 A1

- (51) Classification internationale des brevets:  
A61K 31/4468, A61P 1/00, C07D 211/58, 401/04
- (21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/03535
- (22) Date de dépôt international:  
14 décembre 2000 (14.12.2000)
- (25) Langue de dépôt: français
- (26) Langue de publication: français
- (30) Données relatives à la priorité:  
99/15931 17 décembre 1999 (17.12.1999) FR  
99/15932 17 décembre 1999 (17.12.1999) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeur; et  
(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement): CECCHI,  
Roberto [IT/IT]; Piazza P. Gobetti, 1D, I-26900 Lodi (IT).
- (74) Mandataire: VARADY, Peter; Sanofi-Synthelabo, 174,  
avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PHENOXYPROPANOLAMINES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre: PHENOXYPROPANOLAMINES, PROCÉDE POUR LEUR PRÉPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein R<sub>1</sub> represents a hydrogen or halogen atom, an S(O)<sub>Z</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, S(O)<sub>Z</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl or NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl group; m and n represent, independently, 0, 1 or 2; A represents a group of formula (a) or (b), wherein X is N or CH; and their salts or solvates. The invention also relates to a method for producing the inventive compounds, to the intermediate products and to pharmaceutical products containing them.

(57) Abrégé: L'invention concerne des composés de formule (I) où R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe -S(O)<sub>Z</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, -S(O)<sub>Z</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, -NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle; m et n représentent indépendamment 0, 1 ou 2; A représente un groupe de formule (a) ou (b): où X est N ou CH; et leurs sels ou solvates, un procédé pour leur préparation des intermédiaires de synthèse et les compositions pharmaceutiques les contenant.

WO 01/43744 A1



(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée:**

— Avec rapport de recherche internationale.

— Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

PHENOXYPROPANOLAMINES, PROCÉDE POUR LEUR PREPARATION ET  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

La présente invention concerne de nouvelles phénoxypropanolamines, les compositions pharmaceutiques les contenant, un procédé pour leur préparation et des intermédiaires dans ce procédé.

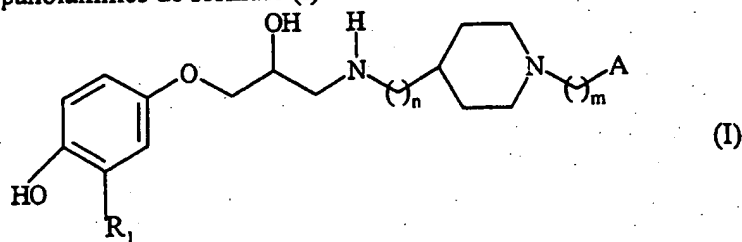
BE 902897 décrit des aryloxypropanolamines portant un groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine, ces composés ayant une activité bêta-1-bloquante et alpha-bloquante.

J. Org. Chem., 1988, 63:889:894, décrit d'autres aryloxypropanolamines portant un groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine.

Il a été maintenant trouvé que de nouvelles phénoxypropanolamines portant un 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine possèdent une activité agoniste vis-à-vis des récepteurs bêta-3-adrénergiques.

Le récepteur bêta-3 adrénergique a fait l'objet de nombreuses études visant à synthétiser des composés agonistes vis-à-vis de ce récepteur, ces composés exerçant un effet anti-obésité et anti-diabétique important chez l'homme, comme décrit par exemple par Weyer, C et al., Diabetes Metab., 1999, 25(1) :11-21.

Ainsi, la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des phénoxypropanolamines de formule (I)



où

R<sub>1</sub>

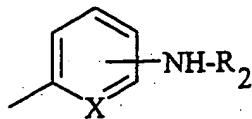
représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe -S(O)<sub>z</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, -S(O)<sub>z</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, -NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

m et n

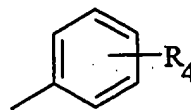
représentent indépendamment 0, 1 ou 2;

A

représente un groupe de formule (a) ou (b) :



(a)



(b)

où

- X est N ou CH ;
- R<sub>2</sub> représente un groupe -SO<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>, -CO-R<sub>3</sub> ou -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>3</sub> représente un groupe phényle, éventuellement substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, un ou deux atomes d'halogène ou un hétérocycle;
- 5 R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, -CN, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;
- z est 1 ou 2;
- 10 R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, phényle ou phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

et leurs sels ou solvates.

15 Dans la présente description, les termes "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle" et "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle" désignent des radicaux monovalents d'un hydrocarbure respectivement en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> à chaîne saturée droite ou ramifiée.

Dans la présente description, le terme "halogène" désigne un atome choisi parmi le chlore, le brome, le iode et le fluor.

20 Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphosulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

Lorsque les composés de formule (I) possèdent un groupe carboxy libre les sels comprennent aussi les sels avec des bases minérales, de préférence celles avec des métaux alcalins tels que le sodium ou le potassium, ou avec des bases organiques.

30 Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges d'isomères des composés de formule (I), dus aux carbones asymétriques ou au groupe sulfinyle, lorsque z est 1 dans la signification de R<sub>1</sub>, dans une proportion quelconque, font partie de la présente invention.

35 Des composés préférés sont ceux où le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle est un groupe méthyle ou éthyle.

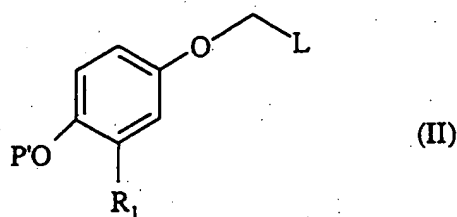
D'autres composés préférés encore sont ceux où n et m sont zéro.

Des composés préférés de la présente invention comprennent les composés de formule (I) où A est un groupe (a), X est N et le groupe  $\text{NHR}_2$  est dans la position 5 de la pyridine.

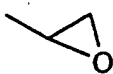
D'autres composés préférés de la présente invention comprennent les composés de formule (I) où A est un groupe (b) et le groupe  $\text{R}_4$  est dans la position 4 du benzène.

D'autres composés préférés sont ceux où A est un groupe (b) et  $\text{R}_4$  est choisi parmi  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONR}_2\text{R}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ .

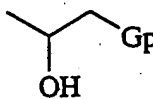
Les composés de formule (I) peuvent être préparés en traitant un composé de formule (II)



dans laquelle  $\text{R}_1$  est tel qu'indiqué ci-dessus, P' est un groupe protecteur et L est un groupe de formule (c) ou (d)

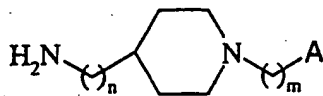


(c)



(d)

où Gp est un groupe partant tel que le tosylate, le mésylate ou un atome d'halogène, avec une amine de formule (III)



(III)

dans laquelle n et m sont tels que définis ci-dessus, en clivant le groupe P' selon les méthodes usuelles et éventuellement en transformant le composé de formule (I) ainsi obtenu en l'un de ses sels.

Plus particulièrement, la réaction entre les composés de formule (II) et (III) est réalisée dans un solvant organique, tel qu'un alcool inférieur comme le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol; le diméthylsulfoxyde; un éther linéaire ou cyclique; un amide comme le diméthylformamide ou le diméthylacétamide; en utilisant des quantités au moins équimoléculaires des réactifs, éventuellement en faible excès d'amine.

La température de la réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

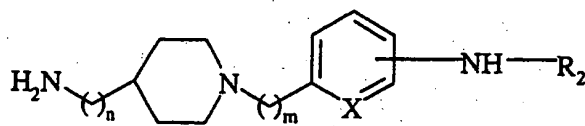
Comme groupes protecteurs P', on peut utiliser les groupes protecteurs usuels pour les groupes hydroxy tels que par exemple le méthoxyéthoxyméthyle (MEM), le benzyle, le benzoyle ou les silyléthers tels que par exemple le *tert*-butyldiméthylsilyléther (TBDMS).

Le clivage de ces groupes protecteurs est effectué selon les méthodes habituelles selon le groupe protecteur choisi et selon la réactivité des autres groupes présents, dans le cas du groupe benzyle, par exemple, par hydrogénation en présence d'un catalyseur tel que le Pd/C dans un solvant convenable ; dans le cas du MEM ou du TBDMS on peut également utiliser un acide tel que l'acide trifluoroacétique; dans le cas du benzoyle on peut faire une réaction de transesterification avec un alcanol en milieu basique.

Les époxydes de formule (II) sont des composés connus en littérature ou bien ils peuvent être préparés par des procédés analogues à ceux décrits dans la littérature. Certains époxydes de formule (II) sont par exemple décrits dans WO 96/04233 et dans US 4,396,629.

Certaines des amines de formule (III) sont des composés nouveaux et constituent un autre aspect de la présente invention.

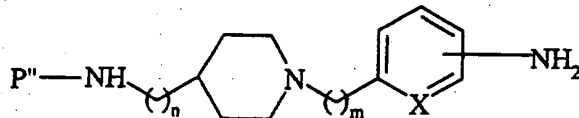
Ainsi selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des amines de formule (III')



(III')

où  $n$ ,  $m$ ,  $X$  et  $R_2$  sont tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels ou solvates.

Ces amines peuvent être préparées par réaction des composés de formule (IV)



(IV)

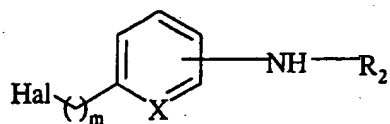
dans laquelle  $P''$  est un groupe protecteur tel *tert*-butoxycarbone ou le carbobenzyloxy avec un radical  $Cl-R_2$  où  $R_2$  est tel que décrit précédemment et Hal est un atome d'halogène, dans un solvant convenable, tel que par exemple la pyridine, le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde et par élimination du groupe  $P''$  par



hydrogénation ou par traitement en milieu acide tel que l'acide chlorhydrique dans l'éthyle acétate ou dans l'éthanol.

Les amines de départ de formule (IV) peuvent être préparées par réaction des pyridines convenables de formule (V)

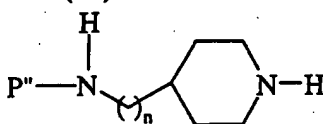
5



(V)

où Hal représente un atome d'halogène et R<sub>2</sub> et m sont tels que définis ci-dessus, avec une pipéridine de formule (VI) ci-dessous

10



(VI)

où n est tel que défini ci-dessus et P'' représente un groupe protecteur, dans un solvant organique en présence d'une base.

15

Comme solvant de réaction, on peut bien utiliser par exemple le diméthylformamide, la pyridine, le diméthylsulfoxyde, un éther linéaire ou cyclique ou un solvant chloruré tel que le dichlorométhane.

Comme base on peut utiliser par exemple un hydroxyde alcalin, un carbonate alcalin tel que le carbonate de potassium ou une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

20

La réaction de condensation ci-dessus est complétée en quelques heures, normalement en 2-12 heures.

La température de réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

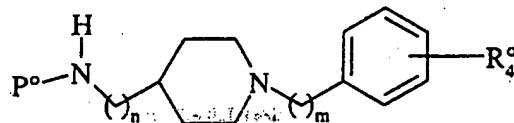
25

Comme groupes protecteurs P'', on peut utiliser par exemple les groupes protecteurs indiqués pour les produits de formule (IV).

Le clivage de ces groupes protecteurs est effectué selon les méthodes habituelles décrites le groupe protecteur choisi; dans le cas du *tert*-butoxycarbonyle par exemple, le clivage est normalement effectué par hydrolyse acide.

30

D'autres intermédiaires nouveaux qui font partie de la présente invention sont les amines de formule (III')



(III')

35

où

P<sup>o</sup> est un groupe *tert*-butoxycarbonyle;  
n et m sont 0, 1 ou 2;  
R<sup>o</sup><sub>4</sub> est un groupe choisi parmi -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, -CONR<sup>o</sup><sub>5</sub>R<sup>o</sup><sub>6</sub>  
et -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle;  
5 R<sup>o</sup><sub>5</sub> et R<sup>o</sup><sub>6</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)alkyle ;

ainsi que leurs sels ou solvates.

Des composés de formule (III'') particulièrement préférés sont ceux où n est 0, m est 0 ou 1 et R<sup>o</sup><sub>4</sub> est -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle.

10 Les composés de formule (III'') peuvent être préparés de façon analogue aux composés (IV) ci-dessus.

Les composés de formule (I) ont montré une affinité très puissante vis-à-vis des récepteurs bêta-3.

15 L'activité des composés de la présente invention vis-à-vis de l'activité agoniste bêta-3 a été mise en évidence à l'aide d'essais *in vitro* sur le colon humain selon la méthode décrite dans EP-B-436435 et dans T. Croci et al, Br. J. Pharmacol., 1997, 122: 139P.

Plus particulièrement, on a constaté que les composés de formule (I) sont beaucoup plus actifs sur le côlon isolé que sur l'oreillette et sur la trachée.

20 Ces propriétés surprenantes des composés de formule (I) permettent d'envisager leur utilisation comme médicaments à action bêta-3.

De plus, les composés de formule (I) sont peu toxiques; notamment, leur toxicité aiguë est compatible avec leur utilisation comme médicaments pour le traitement de maladies dans lesquelles les composés ayant une affinité pour le récepteur bêta-3 trouvent leur application. Les composés de formule (I), ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent donc être indiqués par exemple dans le traitement des maladies gastro-intestinales telles que le syndrome du colon irritable (IBD), comme modulateurs de la motricité intestinale, comme lipolytiques, agents anti-obésité, anti-diabétiques, psychotropes, anti-glaucomeux, cicatrisants, anti-dépressifs, tocolytiques.

30 L'utilisation des composés de formule (I) ci-dessus, ainsi que celle de leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments ci-dessus, constitue un aspect ultérieur de la présente invention.

35 Pour une telle utilisation, on administre aux mammifères qui nécessitent un tel traitement une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 20 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 10 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 mg à 1500 mg par jour, notamment de 2,5 à 500 mg selon l'âge du sujet à traiter, le type de traitement, prophylactique ou curatif, et la gravité de l'affection. Les composés de formule (I) sont généralement administrés en unité de dosage de 0,1 à 500 mg, de préférence de 0,5 à 100 mg de principe actif, une à cinq fois par jour.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ci-dessus ou un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, transdermique ou rectale, les ingrédients actifs de formule (I) ci-dessus, leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains, pour le traitement des affections susdites. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granulés et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration locale et les formes d'administration rectale.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du

propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granulés dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration locale, on mélange le principe actif dans un excipient pour la préparation de crèmes ou onguents ou on le dissout dans un véhicule pour l'administration intraoculaire, par exemple sous forme de collyre.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode de traitement des pathologies qui sont améliorées par une action bêta-3-agoniste, qui comprend administrer un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I), notamment les composés (I) marqués par un isotope, peuvent aussi être utilisés comme outils de laboratoire dans des essais biochimiques.

Les composés de formule (I) se lient au récepteur bêta-3-adrénérge. On peut donc utiliser ces composés dans un essai ordinaire de liaison ("binding"), dans lequel on emploie un tissu organique où ce récepteur est particulièrement abondant, et on mesure la quantité de composé (I) déplacé par un composé test, pour évaluer l'affinité dudit composé vis-à-vis des sites de liaison de ce récepteur particulier.

Un autre objet spécifique de la présente invention est donc un réactif utilisable dans les essais biochimiques, qui comprend au moins un composé de formule (I) convenablement marqué.

Les exemples qui suivent illustrent mieux l'invention.

#### PREPARATION 1

**4-tert-Butoxycarbonylamino-pipéridine.**

On mélange à la température ambiante pendant 2 heures 25 g (0,13 mole) de 4-amino-1-benzylpipéridine, 36,2 ml (0,26 mole) de triéthylamine et 31,2 g (0,143 mole) de di-*tert*-butyl-dicarbonat dans 200 ml de diméthylformamide. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et on cristallise le produit ainsi obtenu dans 200 ml d'éther isopropylique. On obtient 33 g de 1-benzyl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-pipéridine qu'on hydrogène dans un mélange de 200 ml d'éthanol et 100 ml de tétrahydrofurane en présence de 3 g de Pd/C à 10%. Après filtration du catalyseur, on isole le composé du titre.

P.f. 157-160°C.

#### PREPARATION 2

##### **4-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-(4-éthoxycarbonylphenylméthyl)-pipéridine**

On chauffe sous agitation pendant 6 heures à 50°C un mélange de 2,01 g (0,010 mole) du produit obtenu dans la Préparation 1 et 2 g (0,010 mole) de 4-chlorométhyl-éthoxycarbonylbenzène dans 40 ml de diméthylformamide. On verse dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on lave avec de l'eau. Le produit est filtré et séché. Le brut ainsi obtenu est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle = 1 : 1. On obtient le composé du titre.

P.f. 74-76 °C.

#### PREPARATION 3

##### **4-Amino-1-(4-éthoxycarbonylphenylméthyl)-pipéridine**

Le produit obtenu par la Préparation 2 est chauffé au reflux pendant 5 heures dans une solution contenant 15 ml de acétate d'éthyle et 15 ml d'acide chlorhydrique en acétate d'éthyle (à peu près 3N). Après refroidissement, on filtre, on lave à l'acétone et on sèche le produit sous pression réduite. Le produit du titre est obtenu sous forme de chlorhydrate dihydraté par cristallisation dans une solution d'éthanol.

P.f. 290-293°C.

#### PREPARATION 4

##### **4-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-(4-éthoxycarbonylphenyl)-pipéridine**

On chauffe à 80°C pendant 55 heures 21,6 g (0,10 mole) du produit de la Préparation 1 avec 9,06 g (0,01 mole) de (4-éthoxycarbonyl-1-fluoro)benzène et 14,9 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 200 ml de diméthylformamide. On filtre le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, on verse la solution dans l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle = 8:2. On obtient le produit du titre qui est cristallisé an acétate d'éthyle.

P.f. 138°-140°C.

PREPARATION 5**Chlorhydrate de 4-amino-1-(4-éthoxycarbonylphenyl)-pipéridine.**

On dissout 7,94 g (0,023 mole) du produit de la Préparation 4 dans 60 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute 80 ml d'une solution 3N d'acide chlorhydrique en acétate d'éthyle. On chauffe à reflux pendant 5 heures on évapore le solvant, on ajoute de l'acétone et on filtre. On obtient le produit du titre qui cristallise en éthanol.

P.f. 240-242°C (chlorhydrate)

PREPARATION 6**4-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-(4-méthoxycarbonylphényl)-pipéridine**

A une suspension de 456 mg de Cs<sub>2</sub> CO<sub>3</sub> dans 2 ml de toluène anhydre on ajoute 3 mg (0,01 mmole) de Pd (OAc)<sub>2</sub>, 10 mg (0,015 mmole), de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle (BINAP) 215 mg (1,2 mmole) de 4-bromo-1-méthoxycarbonylbenzène et 240 mg de produit de la Préparation 1 (1,2 mmole). On chauffe à 110° et après 2 jours on ajoute 2 ml de dioxane, 3 mg de Pd (OAc)<sub>2</sub> et 10 mg de BINAP. On chauffe encore pendant deux jours à 110° puis on arrête la réaction. On verse dans de l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. Le produit est purifié par flash chromatographie en éluant par un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane.

P.f. 162-165°C

PREPARATION 7**4-(Phénylméthoxy)-3-(*N-tert*-butoxycarbonyl-*N*-méthansulfonylamino)-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène et son isomère (2S).**

Le produit du titre a été obtenu selon la procédure décrite dans WO 96/04233 (procédure 96).

PREPARATION 8**4-Benzyloxy-3-méthylsulfinyl-1-[(2,3-époxypropoxy)]-benzène**

Le produit du titre a été obtenu suivant la procédure décrite dans US 4,396,629

PREPARATION 9**4-Benzyloxy-1-[(2,3-époxypropoxy)]-benzène**

Le produit du titre a été obtenu suivant la procédure décrite dans WO 96/04233 (procédure 7)

PREPARATION 10**4-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-(4-hydroxycarbonylphenyl)-pipéridine**

On dissout 2,19 g (0,0063 mole) du produit de la Préparation 4 dans 30 ml d'éthanol et 30 ml de THF et on y ajoute 20 ml d'eau et 12,6 ml (0,0126 mole) d'une solution de NaOH 1N. on agite le mélange à la température ambiante pendant 24 heures

puis à 40 °C pendant 8 heures. On ajoute de l'acide acétique jusqu'à pH 5 et on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu dans de l'eau, on filtre le solide et on le recristallise dans 200 ml d'éthanol. On obtient le produit du titre sous forme de solide blanc.

5

P.f. >300°C.

#### PREPARATION 11

**Chlorhydrate de 4-amino-1-[4-(N-normal-butylaminocarbonyl)phenyl]-pipéridine hydraté**

10

**11a. 4-tert-Butoxycarbonylamino-1-[4-(N-normal-butylamino carbonyl)phenyl]-pipéridine**

On dissout 2,5 g (0,0078 mole) du produit de la Préparation 10 dans 80 ml de chlorure de méthylène et on y ajoute 3,45 g (0,0078 mole) de BOP, 8 ml (0,0078 mole) de *normal*-butylamine et 1,7 ml (0,012 mole) de triéthylamine. On agite à 40°C pendant 8 heures, on évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle et on lave avec une solution saturée en bicarbonate de sodium. On filtre le solide formé et on le cristallise dans de l'isopropanol. On obtient le composé du titre sous forme de solide blanc.

15

P.f. 208-210°C.

20

**11b. Chlorhydrate de 4-amino-1-[4-(N-normal-butylaminocarbonyl)phenyl]-pipéridine hydraté**

En opérant comme décrit dans la Préparation 5 mais en utilisant le produit de l'étape précédente au lieu du produit de la Préparation 4 on obtient le composé du titre.

P.f. 231-235°C (chlorhydrate hydraté).

#### PREPARATION 12

25

**Dichlorhydrate de 4-amino-1-[4-(N,N-diéthylaminocarbonyl)phenyl]-pipéridine**

**12a. 4-tert-Butoxycarbonylamino-1-[4-(N,N-diéthylaminocarbonyl)phenyl]-pipéridine**

30

En opérant comme décrit dans la Préparation 11a mais en utilisant la diéthylamine au lieu de la *normal*-butylamine, on obtient le composé du titre.

P.f. 113-115°C.

**12b. Dichlorhydrate de 4-amino-1-[4-(N,N-diéthylaminocarbonyl)phenyl]-pipéridine**

35

En opérant comme décrit dans la Préparation 11b mais en utilisant le produit de l'étape précédente au lieu du produit de la Préparation 11a on obtient le composé du titre.

P.f. 232-234°C (dichlorhydrate).

**PREPARATION 13**

**4-Benzyloxy-3-(N-*tert*-butoxycarbonyl-N-butansulfonyl-amino)-1-(((2S)-2,3-époxypropoxy)]-benzène**

5 **13a. Acétate de 4-benzyloxy-3-butansulfonylamino-benzène**

On mélange sous atmosphère d'azote 5,0 g (0,00194 mole) d'acétate de 3-amino-4-benzyloxybenzène dans 15 ml de chlorure de méthylène et on y ajoute 3,3 ml de triéthylamine (0,0236 mole) et 3,3 ml (0,0245 mole) de 1-butansulfonylchlorure. On agite à la température ambiante pendant une nuit et après à 30°C pendant 4 heures.

10 On lave à l'eau on sépare les deux phases on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle=9/1. On obtient le composé du titre.

P.f. 104-106°C

15 **13b. Acétate de 4-benzyloxy-3-(N-*tert*-butoxycarbonyl-N-butansulfonyl-amino)-benzène**

On mélange 3,4 g (0,009 mole) du produit de l'étape précédente dans 70 ml de chlorure de méthylène et on y ajoute 2,4 g (0,0108 mole) de di-*tert*-butyldicarbonate et 0,22 g (0,0018 mole) de 4-diméthylaminopyridine. On agite à la température ambiante pendant 3 heures, on évapore le solvant et on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle=8/2. On obtient le composé du titre.

P.f. 74-76°C

25 **13c. 4-Benzyloxy-3-(N-*tert*-butoxycarbonyl-N-butansulfonyl-amino)-phénol**

On mélange 4 g (0,0083 mole) du produit de l'étape précédente dans 80 ml de méthanol et on y ajoute 9,9 g (0,0099 mole) de NaOH 1N. On agite à la température ambiante pendant 30 minutes on ajoute de l'acide citrique jusqu'à pH 6 et on évapore le solvant. On reprend à l'acétate d'éthyle on lave à l'eau on sépare les deux phases on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient le composé du titre.

P.f. 131-133°C.

**13d. 4-Benzyloxy-3-(N-*tert*-butoxycarbonyl-N-butansulfonyl-amino)-1-(((2S)-2,3-époxypropoxy)]-benzène**

35 On mélange 3,0 g (0,0062 mole) du produit de l'étape précédente dans 60 ml d'acétone et on y ajoute 2,8 g de carbonate de potassium anhydre râpé et 2,0 g (0,0077 mole) de (2S)(+)-glycidyl nosylate. On chauffe au reflux pendant 20 heures,



on filtre, on évapore le solvant et on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle=75 /25. On obtient le composé du titre.

P.f. 87-89°C

[a]<sub>D</sub> = +4,9° (c : 1% en méthanol)

#### PREPARATION 14

**4-Benzylcarbonyloxy-3-(N-*tert*-butoxycarbonyl-N-propansulfonylamino)-1-[(2S)-2,3-époxypropoxy]-benzène**

En opérant comme décrit dans la Préparation 13 mais en utilisant le 1-propansulfonylchlorure au lieu du 1-butansulfonylchlorure on obtient le composé du titre.

[a]<sub>D</sub> = +4,5° (c : 1% éthanol)

#### PREPARATION 15

**4-Benzoyloxy-3-(N-méthylamino-sulfonyl)-1-[(2S)-2,3-époxypropoxy]-benzène**

**15a. 2,5-Dihydroxy-N-méthylbenzènesulfonamide**

On agite à la température ambiante pendant 2 heures, 2,27 g (7,75 mmole) d'acétate de 4-acétyloxy-2-(chlorosulfonyl)phényle tel qu'obtenu suivant le procédé décrit dans J. Am. Chem Soc. 1951, 73 :2558-2565, dans 8 ml de tétrahydrofurane et 8 ml d'une solution de méthylamine (77,5 mmole) dans méthanol. On évapore le solvant et on reprend le résidu dans 10 ml d'eau acidifiée. On extrait à l'acétate d'éthyle, on sépare les deux phases on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange hexane/acétate d'éthyle=1/2. On obtient le composé du titre.

**15b. 2-Hydroxy-5-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-N-méthylbenzène-sulfonamide**

On mélange 1,07 g (7,10 mmole) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSCl), 1,76 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) et on ajoute ce mélange à une solution de 1,4 g (6,9 mmole) du produit de l'étape précédente dans 20 ml de chlorure de méthylène et 5 ml de tétrahydrofurane. On agite à la température ambiante pendant 2 heures. On lave à l'eau et avec 20 ml d'une solution de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> à 5%et après avec une solution de bicarbonate de sodium. On sépare les deux phases on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient le composé du titre.

**15c. Benzoate de 4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-2-(N-méthylamino-sulfonyl)-phényle**

On mélange sous atmosphère d'azote 1,8 g (5,67 mmole) du produit de l'étape précédente dans 10 ml de chlorure de méthylène et on y ajoute 1,8 ml de pyridine et 1,3 ml de chlorure de benzoyle à 0°C.

5 on agite à la température ambiante pendant 3 heures puis on y ajoute une solution de bicarbonate de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, on sépare les deux phases on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange hexane/acétate d'éthyle=2/1. On obtient le composé du titre.

10 **15d. Benzoate de 4-hydroxy-2-(N-méthylamino-sulfonyl)-phényle**

On mélange sous atmosphère d'azote 1,7 g (4,03 mmole) du produit de l'étape précédente dans 80 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 1% dans de l'éthanol 95%. On agite à la température ambiante pendant 3 heures. On y ajoute 100 ml d'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on sépare les deux phases on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient le composé du titre.

15

P.f. 168-170°C.

**15e. 4-Benzyloxy-3-(N-méthylamino-sulfonyl)-1-(((2S)-2,3-époxypropoxy))-benzène**

20 En opérant comme décrit dans la Préparation 13d mais en utilisant le produit de l'étape précédente au lieu du produit de l'étape 13c, on obtient le composé du titre.

$[\alpha]_D = + 19,9^\circ$  (c= 1% en chloroforme)

**PREPARATION 16**

**4-tert-Butoxycarbonylamino-1-(4-cyanophényl)-pipéridine**

25 En opérant comme décrit dans la Préparation 6 mais en utilisant le 4-bromocyanobenzène au lieu du 4-bromo-1-méthoxycarbonylbenzène, on obtient le composé du titre.

P.f. 188-189°C

**PREPARATION 17**

30 **4-Amino-1-(4-cyanophényl)-pipéridine**

En opérant comme décrit dans la Préparation 5 mais en utilisant le produit de la Préparation 16 au lieu du produit de la Préparation 4. On libère la base avec de l'ammoniac et extraction avec acétate d'éthyle, on obtient le composé du titre.

P.f. 78-80°C.

35 **PREPARATION 18**

**4-tert-Butoxycarbonylaminométhyl-1-(4-éthoxycarbonylphényl)-pipéridine**

En opérant comme décrit dans la Préparation 4 mais en utilisant la 4-*tert*-butoxycarbonylamino-méthyl-pipéridine (décrite dans WO99/65895) au lieu de la 4-*tert*-butoxycarbonylamino-pipéridine de la Préparation 1, on obtient le composé du titre

5 PREPARATION 19

**Chlorhydrate de 4-aminométhyl-1-(4-éthoxycarbonylphényl)-pipéridine**

En opérant comme décrit dans la Préparation 5 mais en utilisant le produit de la Préparation 18 au lieu du produit de la Préparation 4, on obtient le composé du titre.

PREPARATION 20

10 **4-Benzyloxy-3-(N-benzyloxycarbonyl-N-méthansulfonylamino)-1-(((2S)-2,3-époxypropoxy))-benzène**

**20a. Acétate de 4-benzyloxy-3-(N-benzyloxycarbonyl-N-méthansulfonylamino)-benzène**

15 On agite à 50°C pendant 10 heures un mélange de 1 g (0,003 mole) d'acétate de 4-benzyloxy-3-méthansulfonylamino-benzène (WO 96/04233) dans 20 ml de chlorure de méthylène, 0,50 ml (0,0033 mole) de benzylchloroformiate à 95%, 0,006 g de diméthylaminopyridine et 0,46ml (0,0033 mole) de triéthylamine. On évapore le solvant on reprend du chlorure de méthylène, on lave à l'eau, on sépare les deux phases on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium on filtre et on évapore  
20 le solvant sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. On obtient le composé du titre.

P.f. 140-142°C.

**20b. 4-Benzyloxy-3-(N-benzyloxycarbonyl-N-méthansulfonylamino)-phénol**

25 En opérant comme décrit dans la Préparation 13c mais en utilisant le produit de l'étape précédente au lieu du produit de la Préparation 13b on obtient le composé du titre.

P.f.138-140°C.

**20c. 4-Benzyloxy-3-(N-benzyloxycarbonyl-N-méthansulfonylamino)-1-(((2S)-2,3-époxypropoxy))-benzène**

30 En opérant comme décrit dans la Préparation 13d mais en utilisant le produit de l'étape précédente au lieu du produit de l'étape 13c, on obtient le composé du titre.

P.f. 78-80°C ;  $[\alpha]_D = +4,4^\circ$  (c= 0,5% en méthanol).

PREPARATION 21

**4-Amino-1-(4-*tert*-butoxycarbonylphenyl)-pipéridine**

35 On mélange sous azote 1,5 g (7,5 mmole) de 4-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-pipéridine, 60 ml de diméthylformamide et 1,6 g (7,5 mmole) d'ester *tert*-butylique de l'acide

4-fluoro-benzoïque et 2,6 ml de diisopropyléthylamine. On chauffe sous agitation pendant 6 heures à 90°C et après on agite à la température ambiante pendant 15 heures. On y ajoute 1,04 g (7,5 mmole) de carbonate de potassium et on chauffe à 90°C pendant 5 jours. On verse dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on  
5 lave avec de l'eau. On sépare les deux phases on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange hexane/acétate d'éthyle=3/1. On isole le 4-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-1-(4-tert-butoxycarbonylphényl)-pipéridine. On mélange sous azote 250 mg de NH<sub>2</sub>OH.HCl  
10 et 0,7 ml d'éthanol et on agite pendant 30 minutes. On y ajoute 67 mg (1,2 mmole) de KOH dans 0,3 ml d'une solution d'éthanol/eau 1/1 et 300 mg (0,084 mmole) du produit intermédiaire ci-dessus dans 0,5 ml d'éthanol. On chauffe à 80°C pendant 12 heures. On extrait à l'acétate d'éthyle, on ajoute à la phase aqueuse du KOH jusqu'à pH 9 et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sépare les deux phases on sèche la  
15 phase organique sur du sulfate de sodium on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient le composé du titre.

P.f. 89-91°C.

#### PREPARATION 22

##### **4-tert-Butoxycarbonylamino-1-(4-aminocarbonylphényl)-pipéridine**

20 En opérant comme décrit dans la Préparation 4 mais en utilisant le 4-fluorobenzamide au lieu du 4-éthoxycarbonyl-1-fluorobenzène, on obtient le composé du titre.

P.f. >270°C.

#### PREPARATION 23

##### **Chlorhydrate de 4-amino-1-(4-aminocarbonylphényl)-pipéridine**

25 En opérant comme décrit dans la Préparation 5 mais en utilisant le produit de la Préparation 22 au lieu du produit de la Préparation 4, on obtient le composé du titre.

#### EXEMPLE 1

##### **3-[1-(4-Ethoxycarbonylphénylméthyl)-pipéridin-4-ylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol**

##### **1a. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphénylméthyl)-pipéridin-4-ylamino]-1-(4-méthoxyéthoxy-méthoxyphénoxy)-2-propanol**

30 On chauffe au reflux pendant 17 heures 0,86 g (0,0033 mole) de 4-(méthoxyéthoxy-méthoxy)-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène et 0,83 g (0,0033 mole) du produit obtenu dans la Préparation 3 sous forme de base libre dans 40 ml d'éthanol. On  
35 évapore le solvant sous pression réduite et on sèche le produit. On purifie le brut de

réaction par flash-chromatographie en éluant par méthanol. Le produit est cristallisé en éther isopropylique.

P.f. 73-75°C

5 **1b. Dioxalate de 3-[1-(4-éthoxycarbonylphénylméthyl)-pipéridin-4-ylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol**

On chauffe à 40°C pendant 8 heures un mélange contenant 0,7 g (0,0014 mole) du produit obtenu dans l'étape précédente et 1,1ml (0,014 mole) de CF<sub>3</sub>COOH dans 40 ml de chlorure de méthylène. On évapore le solvant et on ajoute de l'ammoniac. On extrait à l'acétate d'éthyle, on anhydrie et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par flash-chromatographie en éluant par chlorure de méthylène/méthanol =9 :1. On obtient le composé du titre sous forme de base. On prépare son dioxalate à l'aide d'acide oxalique dans de l'acétone.

P.f. 180-184°C (dioxalate)

EXEMPLE 2

15 **3-[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol**

**2a. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-pipéridinylamino]-1-(4-benzyloxyphénoxy)-2-propanol**

20 On chauffe au reflux pendant 20 heures 1,03 g (0,004 mole) du produit de la Préparation 9 et 1 g (0,004 mole) du produit de la Préparation 5 sous forme de base dans 50 ml d'éthanol. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol = 9:1.

On obtient le produit du titre.

P.f. 112-114°C

25 **2b. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphénylméthyl)-pipéridin-4-ylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol**

30 On hydrogène à 40 °C à la pression ambiante pendant huit heures 1,15 g (0,0023 mole) du produit de l'étape précédente dans 20 ml d'éthanol + 20 ml de THF en présence de 0,1 g de palladium sur carbone à 10 %. 150 ml d'hydrogène sont absorbés.

On filtre et on évapore le solvant. On cristallise dans de l'acétate d'éthyle. On obtient le produit du titre.

P.f. 158-161°C

EXEMPLE 3

35 **3-[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthansulfonylamino)-phénoxy]-2-propanol et son isomère (2S)**

**3a. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-benzyloxy)-3-(méthansulfonylamino)-phénoxy]-2-propanol**

On mélange 1 g (0,004 mole) du produit de la Préparation 5 sous forme de base avec 1,35 g (0,003 mole) du produit de la Préparation 7 et 0,2 g de perchlorate de lithium dans 50 ml de CH<sub>3</sub>CN. On laisse sous agitation pendant 24 heures à la température ambiante, puis on chauffe à 40° pendant huit heures.

On évapore le solvant et le produit ainsi obtenu est traité à 40° pendant huit heures avec une solution d'acide chlorhydrique dans de l'acétate d'éthyle. On évapore le solvant on traite avec une solution de NaHCO<sub>3</sub>, on extrait à l'acétate d'éthyle. On évapore encore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-méthanol = 9:1. On obtient le produit du titre.

P.f. 130-132°C.

**3b. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthansulfonylamino)-phénoxy]-2-propanol**

0,8 g (0,0013 mole) du produit de l'étape précédente sont soumis à hydrogénation en présence de 0,1 g de palladium sur carbone (10%) dans 15 ml d'éthanol + 15 ml de THF. Après huit heures de réaction à 40° et à la pression ambiante, on filtre et on évapore le solvant. On purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol = 9:1. On obtient le produit du titre qui cristallise dans l'isopropanol.

P.f. 140-143°C.

**Isomère (2S)**

En opérant selon les étapes 3a et 3b ci-dessus, mais en utilisant le produit de la Préparation 7 sous forme optiquement active (2S), on obtient l'énantiomère (2S) du composé du titre.

P.f. 96-99°C (forme hydraté).

**EXEMPLE 4**

**3-[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthylsulphinyl)-phénoxy]-2-propanol et son isomère (2S)**

**4a. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-benzyloxy)-3-(méthylsulphinyl)-phénoxy]-2-propanol**

On chauffe au reflux pendant une nuit 0,8 g (0,0032 mole) du produit de la Préparation 5 sous forme de base avec 1 g (0,0031 mole) du produit de la Préparation 8 dans 50 ml d'éthanol. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol = 95:5. On obtient le produit du titre.

P.f. 135-137°C.

**4b. Trifluoroacétate de 3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthylsulphanyl)-phénoxy]-2-propanol**

On chauffe à 55°C pendant sept heures 0,98 g (0,0017 mole) du produit de l'étape précédente dans 20 ml de CF<sub>3</sub>COOH. On évapore le solvant, on ajoute une solution de bicarbonate et on extrait à l'acétate d'éthyle. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol = 9:1. On obtient le produit du titre.

P.f. 78-80°C (trifluoroacétate).

EXEMPLE 5

**3-[1-(4-N-Butylaminocarbonylphényl)-pipéridinylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthansulfonylamino)-phénoxy]-(2S)-2-propanol**

**5a. 3-[1-(4-N-Butylaminocarbonylphényl)-pipéridinylamino]-1-[(4-benzyloxy)-3-(méthansulfonylamino)-phénoxy]-(2S)-2-propanol**

On chauffe au reflux pendant une nuit 0,72 g (0,0026 mole) du produit de la Préparation 11b sous forme de base avec 1,08 g (0,0024 mole) du produit de la Préparation 7 dans 25 ml d'éthanol. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par du méthanol. Le produit ainsi obtenu est traité à 70° pendant 4 heures avec une solution d'acide chlorhydrique dans de l'acétate d'éthyle. On évapore le solvant on traite avec une solution de NaHCO<sub>3</sub>, on extrait à l'acétate d'éthyle. On évapore encore le solvant. On obtient le produit du titre.

P.f. 123-133°C.

**5b. 3-[1-(4-N-Butylaminocarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthansulfonylamino)-phénoxy]-(2S)-2-propanol**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 3b mais en utilisant le produit de l'étape précédente au lieu du produit de l'étape 3a, on obtient le composé du titre.

P.f. 146-148°C.

EXEMPLE 6

**3-[1-(4-N,N-Diéthylaminocarbonylphényl)-pipéridin-4-yl-amino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthansulfonylamino)-phénoxy]-(2S)-2-propanol**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 5 mais en utilisant le produit de la Préparation 12b sous forme de base au lieu du le produit de la Préparation 11b on obtient le composé du titre.

P.f. 67-70°C.

EXEMPLE 7

**3-[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-butansulfonylamino)-phénoxy]-(2S)-2-propanol et son chlorhydrate**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 5 mais en utilisant le produit de la Préparation 13d au lieu du le produit de la Préparation 7 et le produit de la Préparation 5 sous forme de base au lieu du le produit de la Préparation 11b, on obtient le composé du titre. On prépare le chlorhydrate à l'aide d'acétate d'éthyle et acide chlorhydrique.

P.f. 192-195°C (chlorhydrate).

**EXEMPLE 8**

**3-[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-propansulfonylamino)-phénoxy]-(2S)-2-propanol**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 5 mais en utilisant le produit de la Préparation 14 au lieu du le produit de la Préparation 7 et le produit de la Préparation 5 sous forme de base au lieu du le produit de la Préparation 11b, on obtient le composé du titre.

P.f. 63-65°C.

**EXEMPLE 9**

**3-[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthylamino-sulfonyl)-phénoxy]-(2S)-2-propanol**

On chauffe au reflux pendant une nuit 0,56 g (0,0015 mole) du produit de la Préparation 15e avec 0,38 g (0,0015 mole) du produit de la Préparation 5 sous forme de base dans 10 ml de DMF. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par du méthanol. On obtient le produit du titre.

P.f. 87°C

**EXEMPLE 10**

**3-[1-(4-Cyanophényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-méthansulfonylamino)-phénoxy]-(2S)-2-propanol**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 5 mais en utilisant le produit de la Préparation 17 au lieu du produit de la Préparation 11b, on obtient le composé du titre.

P.f. 78-80°C.

**EXEMPLE 11**

**3-[1-(4-*tert*-Butoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-méthansulfonylamino)-phénoxy]-(2S)-2-propanol**



En opérant comme décrit dans l'Exemple 3 mais en utilisant le produit de la Préparation 21 au lieu du produit de la Préparation 5 et le produit de la Préparation 20 au lieu du produit de la Préparation 7, on obtient le composé du titre.

**EXEMPLE 12**

5 **3-[[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-4-pipéridinyl-méthyl]amino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthansulfonylamino)-phénoxy]-(2S)-2-propanol**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 5 mais en utilisant le produit de la Préparation 19 au lieu du produit de la Préparation 11b, on obtient le composé du titre.

10 **EXEMPLE 13**

**5-[[[(4-Isopropylphényl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-hydroxyphénoxy)-2-hydroxypropyl)amino)pipéridino)-pyridine**

**13a. 5-Amino-2-(4-tert-butoxycarbonylamino)pipéridino)-pyridine**

15 On mélange 2 g (0,0062 mole) de 5-nitro-2-(4-tert-butoxycarbonylpipéridino)-pyridine dans 40 ml d'éthanol et 60 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 0,4g de Pd/C à 10% et on hydrogène à 40°C, à la pression ambiante pendant 7 heures. On filtre, on évapore le solvant et on obtient 2 g du composé du titre sous forme de solide.

**13b. 5-[[[(4-Isopropylphényl)sulfonyl]amino]-2-(4-tert-butoxycarbonylamino)pipéridino)-pyridine**

20 On dissout 0,4 g (0,0013 mole) du produit de l'étape précédente dans 10 ml de pyridine. On y ajoute 0,3 g (0,0013 mole) de chlorure de 4-isopropylbenzènesulfonyle et on chauffe à 50°C pendant 2 heures. On évapore le solvant (avec les précautions pour l'acide chlorhydrique), on reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On sépare les deux phases, on lave la phase  
25 organique à l'eau, on sèche et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par flash-chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle = 6/4. On obtient le produit du titre.

P.f. 208-209°C.

30 **13c. 5-[[[(4-Isopropylphényl)sulfonyl]amino]-2-(4-aminopipéridino)-pyridine dichlorhydrate**

On chauffe au reflux pendant 4 heures 2,1 g (0,0042 mole) du produit de l'étape précédente dans 20 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'une solution environ 3N d'acide chlorhydrique gazeux en acétate d'éthyle. On évapore le solvant sous pression  
35 réduite, on reprend le résidu dans de l'acétone, on filtre, on lave le précipité à l'acétone et on obtient 1,8 g du produit du titre qui est cristallisé dans de l'éthanol.

P.f. 270-273 °C.

**13d. 5-[[[(4-Isopropylphényl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-(benzyloxy)phénoxy)-2-hydroxypropyl)amino)pipéridino)-pyridine**

On chauffe au reflux pendant 20 heures 0,239 g (0,932 mole) de 4-benzyloxy-1-(2,3-époxypropoxy)benzène, 0,35g (0,935 mmole) du produit de l'étape précédente sous forme de base dans 10 ml d'éthanol. On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie par flash-chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène/méthanol = 95/5. On obtient 0,37 g du produit du titre sous forme de produit vitreux.

**13e. 5-[[[(4-Isopropylphényl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-hydroxyphénoxy)-2-hydroxypropyl)amino)pipéridino)-pyridine**

On mélange 0,37 g (0,586 mmole) du produit de l'étape précédente, 10 ml d'éthanol, 10 ml de tétrahydrofurane et 0,037 g de Pd/C à 10%. On hydrogène à 40°C et pression ambiante pendant 8 heures. On filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie par flash-chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène/méthanol 9/1. On obtient le produit du titre. P.f. 75-78°C.

**EXEMPLE 14**

**14a. 5-[[[(4-Isopropylphényl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-(benzyloxy)-3-(méthylsulfinyl)phénoxy)-2-hydroxypropyl)amino)pipéridino)-pyridine**

On chauffe au reflux pendant une nuit 0,27 g (0,00084 mole) de 4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-1-[(2,3-époxypropoxy)]-benzène (préparé selon US 4,396,629/exemple 3) et 0,33g (0,00088 mole) du produit de l'exemple 13c) sous forme de base dans 10 ml de éthanol. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol = 9/1. On obtient le produit du titre sous forme de solide vitreux.

**14b. 5-[[[(4-Isopropylphényl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-hydroxy-3-(méthylsulfinyl)phénoxy)-2-hydroxypropyl)amino)pipéridino)-pyridine**

On chauffe pendant 5 heures à 55°C 0,4g (0,0006 mole) du produit de l'étape précédente dans 10 ml de CF<sub>3</sub>COOH. On évapore le solvant sous pression réduite, on dissout le brut dans de l'acétate d'éthyle, on lave à l'aide d'une solution aqueuse saturé en bicarbonate et on sèche. Le produit ainsi obtenu est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol = 9/1 et puis par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol = 85/15. On obtient le produit du titre.

P.f.: 128-130°C.

**EXEMPLE 15**

5-[[[(4-Isopropylphényl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-hydroxy-3-méthansulfonylamino)phénoxy)-(2S)-2-hydroxypropyl)amino)pipéridino)-pyridine

5 En opérant comme décrit dans l'Exemple 5 mais en utilisant le produit de l'Exemple 13c sous forme de base au lieu du produit de la Préparation 11b, on obtient le composé du titre.

EXEMPLE 16

5-[[[(4-Bromophényl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-hydroxy-3-(méthylsulfinyl)phénoxy)-2-hydroxypropyl)amino)pipéridino)-pyridine

10 16a. 5-[[[(4-Bromophényl)sulfonyl]amino]-2-[4-(tert-butoxycarbonyl-amino)-pipéridino]-pyridine

En opérant comme dans l'Exemple 13b mais en utilisant le chlorure de 4-bromobenzènesulfonyl au lieu du chlorure de 4-isopropylbenzènesulfonyl, on obtient le composé du titre.

15 16b. 5-[[[(4-Bromophényl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-hydroxy-3-(méthylsulfinyl)phénoxy)-2-hydroxypropyl)amino)pipéridino)-pyridine

20 En opérant comme dans l'Exemple 13c on déprotège le produit de l'étape précédente. On chauffe au reflux pendant 12 heures 1,2 g ce produit, 1,12 ml de triéthylamine, 0,738 g de 4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-1-[(2,3-époxypropoxy)]-benzène (préparé selon US 4,396,629/exemple 3) dans 100 ml d'éthanol. On évapore le solvant, et on purifie par flash-chromatographie en éluant par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{méthanol}/\text{NH}_3 = 90/10/1$ . On chauffe à 55°C pendant 5 heures un mélange contenant 680 mg du produit ainsi obtenu et 30 ml de  $\text{CF}_3\text{COOH}$ . On évapore le solvant et on traite avec une solution saturée en bicarbonate de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par flash-chromatographie en éluant par chlorure de méthylène/méthanol/ $\text{NH}_3 = 90/10/1$ . On obtient le composé du titre sous forme de base.

P.f. 147°C.

EXEMPLE 17

30 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphényl)-pipéridin-4-ylamino]-1-(4-hydroxy-3-méthylsulfonyl-phénoxy)-(2S)-2-propanol

35 En opérant comme décrit dans l'Exemple 14 mais en utilisant le 4-benzyloxy-3-méthylsulfonyl-1-((2S)-2,3-époxypropoxy)-benzène (décrit dans WO99/65895, ex.67) au lieu du 4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-1-[(2,3-époxypropoxy)]-benzène et le produit de la Préparation 5 sous forme de base au lieu du produit de l'exemple 13c) on obtient le composé du titre.

P.f. 83-85°C ;  $[\alpha]_D = + 1,0^\circ$  (c= 1% en méthanol).

EXEMPLE 18

3-[1-[4-((4-Isopropylphényl)-sulfonylamino)phényl]-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxy-3-méthansulfonylamino-phénoxy)-(2S)-2-propanol

5 En opérant comme décrit dans l'Exemple 5 mais en utilisant la 4-amino-1-[4-((4-isopropylphényl)-sulfonylamino)-phényl]-pipéridine au lieu du produit de la Préparation 11b on obtient le composé du titre.

P.f. 90-93°C.

EXEMPLE 19

10 3-[1-[4-((4-Bromophényl)-sulfonylamino)-phényl]-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxy-3-méthansulfonylamino-phénoxy)-(2S)-2-propanol

On chauffe au reflux pendant 12 heures 0,95 g (0,0023 mole) de 4-amino-1-[4-((4-bromophényl)-sulfonylamino)-phényl]-pipéridine et 1,1 g (0,0024 mole) du produit de la Préparation 7 isomère (2S) dans 100 ml d'éthanol. On évapore le solvant, et on purifie par flash-chromatographie en éluant par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / méthanol = 15 80/20. On chauffe à 55°C pendant 5 heures un mélange contenant 680 mg du produit ainsi obtenu et 30 ml de  $\text{CF}_3\text{COOH}$ . On évapore le solvant et on traite avec une solution saturée en bicarbonate de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par flash- 20 chromatographie en éluant par chlorure de méthylène/méthanol =90/10. On obtient le composé du titre.

P.f. 105-108°C.

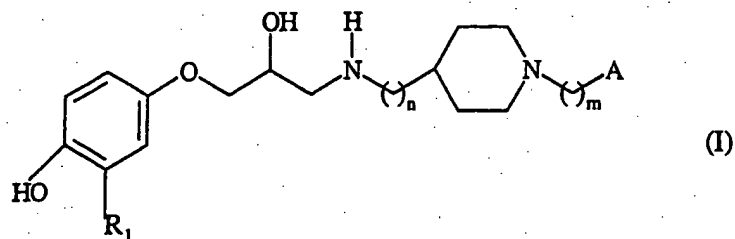
25

30

35

## REVENDEICATIONS

## 1. Composés de formule (I)

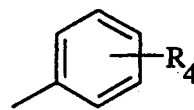
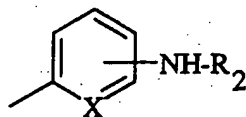


où

10  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe  $-S(O)_z-$  (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle,  $-S(O)_z-(C_1-C_4)R_3$ ,  $-SO_2-NH-(C_1-C_4)alkyle$ ,  $-NHCO(C_1-C_4)alkyle$ ,  $-CO(C_1-C_4)alkyle$  ou  $-NHSO_2-(C_1-C_4)alkyle$  ;

15  $m$  et  $n$  représentent indépendamment 0, 1 ou 2 ;

$A$  représente un groupe de formule (a) ou (b) :



où

$X$  est N ou CH ;

$R_2$  représente un groupe  $-SO_2-R_3$ ,  $-CO-R_3$  ou  $-CO-(C_1-C_4)alkyle$  ;

25  $R_3$  représente un groupe phényle, éventuellement substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, un ou deux atomes d'halogène ou un hétérocycle ;

$R_4$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy,  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_4)alkyle$ ,  $-CN$ ,  $-CONR_5R_6$ ,  $-NO_2$ ,  $-NHSO_2(C_1-C_4)alkyle$  ou  $-SO_2NR_5R_6$  ;

30  $z$  est 1 ou 2 ;

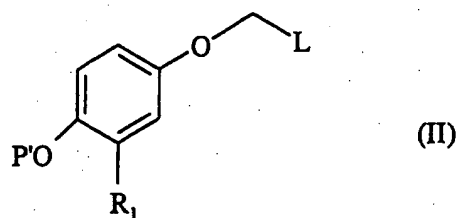
$R_5$  et  $R_6$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, phényle ou phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

et leurs sels ou solvates.

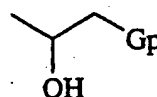
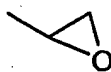
35 2. Composés selon la revendication 1 où A est un groupe (a), X est N et le groupe  $NHR_2$  est dans la position 5 de la pyridine.

3. Composés selon la revendication 1 où n et m sont zéro.

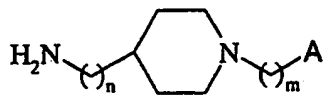
4. Composés selon la revendication 1 où le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle est un groupe méthyle ou éthyle.
5. Composés selon la revendication 1 où A est un groupe (b) et le groupe R<sub>4</sub> est dans la position 4 du benzène.
6. Composés selon la revendication 1 où A est un groupe (b) et R<sub>4</sub> est choisi parmi -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.
7. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II)



dans laquelle R<sub>1</sub> est tel qu'indiqué dans la revendication 1, P' est un groupe protecteur et L est un groupe de formule (c) ou (d)

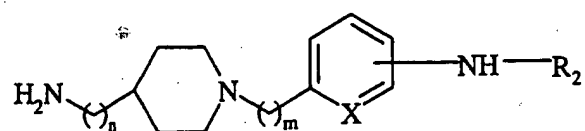


où Gp est un groupe partant, avec une amine de formule (III)



dans laquelle n et m sont tels que définis dans la revendication 1, en clivant le groupe P' et éventuellement en transformant le composé de formule (I) ainsi obtenu en l'un de ses sels.

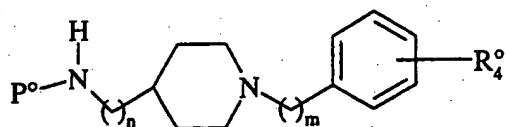
8. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif, un composé selon les revendications 1 à 6.
9. Utilisation d'un composé selon les revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments indiqués dans le syndrome du colon irritable (IBD), ou à action modulatrice de la motricité intestinale, lipolytique, anti-obésité, anti-diabétique, psychotrope, anti-glaucomeuse, cicatrisante, anti-dépressante, tocolytique.
10. Composés de formule (III')



(III')

5 où n, m, X et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la revendication 1, ainsi que leurs sels ou solvates.

11. Composés de formule (III'')



(III'')

où

P<sup>o</sup> est un groupe *tert*-butoxycarbonyle;

n et m sont 0, 1 ou 2;

15 R<sup>o</sup><sub>4</sub> est un groupe choisi parmi -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, -CONR<sup>o</sup><sub>5</sub>R<sup>o</sup><sub>6</sub> et -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle;

R<sup>o</sup><sub>5</sub> et R<sup>o</sup><sub>6</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

20 ainsi que leurs sels ou solvates.

25

30

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 00/03535

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/4468 A61P1/00 C07D211/58 C07D401/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 35 24 955 A (SANDOZ AG) 30 January 1986 (1986-01-30) examples 42A, 45A & BE 902 897 A 15 January 1986 (1986-01-15) cited in the application	1,8,9
A	M HORI ET AL: "A soluble polymer approach to the fishing out principle: synthesis and purification of beta-amino alcohols" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, vol. 63, no. 3, 6 February 1998 (1998-02-06), pages 889-894-894, XP002110346 ISSN: 0022-3263 cited in the application examples 19,26	1,8,9
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
19 April 2001	17/05/2001	
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer	
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	De Jong, B	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

.national Application No  
PCT/FR 00/03535

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 095 454 A (GEROT PHARMAZEUTIKA) 30 November 1983 (1983-11-30) page 18 page 3, line 7 - line 8	1,8
A	US 5 627 196 A (HIBSCHMAN DAVID J ET AL) 6 May 1997 (1997-05-06) claims 1,5	1,11
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISHIKAWA, MINORU ET AL: "Preparation of aminopiperidine moiety-containing heterocyclic compounds as integrin.alpha.v.beta.3 antagonists" retrieved from STN Database accession no. 131:299455 XP002138383 composé 247035-04-7 & WO 99 52872 A (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD., JAPAN) 21 October 1999 (1999-10-21)	11
P,X	WO 99 65895 A (MARSAULT ERIC ; SANOFI SYNTHELABO (FR); CROCI TIZIANO (IT); GUZZI U) 23 December 1999 (1999-12-23) the whole document	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/03535

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3524955 A	30-01-1986	BE 902897 A	15-01-1986
		CH 665208 A	29-04-1988
		FR 2567885 A	24-01-1986
		GB 2163150 A,B	19-02-1986
		IT 1200092 B	05-01-1989
		JP 61037765 A	22-02-1986
		EP 0095454 A	30-11-1983
AT 375654 B	27-08-1984		
AT 375360 B	25-07-1984		
AT 129883 A	15-11-1984		
AU 566107 B	08-10-1987		
AU 1440983 A	17-11-1983		
CA 1233181 A	23-02-1988		
CS 235344 B	15-05-1985		
DD 209831 A	23-05-1984		
DK 210483 A	14-11-1983		
JP 58206581 A	01-12-1983		
NO 831680 A	14-11-1983		
PL 241918 A	24-04-1985		
PL 250855 A	16-07-1985		
PL 250856 A	16-07-1985		
AT 188882 A	15-01-1984		
CS 235321 B	15-05-1985		
DD 209831 C	18-12-1985		
AT 467182 A	15-12-1983		
US 5627196 A	06-05-1997	AU 718875 B	20-04-2000
		AU 4651696 A	07-08-1996
		BR 9607077 A	18-11-1997
		CA 2210220 A	25-07-1996
		CZ 9702207 A	18-02-1998
		EP 0722941 A	24-07-1996
		FI 973024 A	16-07-1997
		HU 9901099 A	28-07-1999
		JP 10512861 T	08-12-1998
		NO 973281 A	08-09-1997
		NZ 301161 A	28-10-1999
		PL 321851 A	22-12-1997
		TR 9700644 T	21-01-1998
		US 6172073 B	09-01-2001
		WO 9622290 A	25-07-1996
		US 5741789 A	21-04-1998
		US 5576321 A	19-11-1996
US 5614523 A	25-03-1997		
US 5789402 A	04-08-1998		
WO 9952872 A	21-10-1999	AU 3167899 A	01-11-1999
		EP 1074543 A	07-02-2001
WO 9965895 A	23-12-1999	FR 2780057 A	24-12-1999
		AU 4048299 A	05-01-2000
		EP 1087961 A	04-04-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Classe Internationale No  
PCT/FR 00/03535

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K31/4468 A61P1/00 C07D211/58 C07D401/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 35 24 955 A (SANDOZ AG) 30 janvier 1986 (1986-01-30) exemples 42A, 45A & BE 902 897 A 15 janvier 1986 (1986-01-15) cité dans la demande	1,8,9
A	M HORI ET AL: "A soluble polymer approach to the fishing out principle: synthesis and purification of beta-amino alcohols" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, vol. 63, no. 3, 6 février 1998 (1998-02-06), pages 889-894-894, XP002110346 ISSN: 0022-3263 cité dans la demande exemples 19,26	1,8,9
	-/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

\*8\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 avril 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/05/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 095-454-A (GEROT PHARMAZEUTIKA) 30 novembre 1983 (1983-11-30) page 18 page 3, ligne 7 - ligne 8	1,8
A	US 5 627 196 A (HIBSCHMAN DAVID J ET AL) 6 mai 1997 (1997-05-06) revendications 1,5	1,11
X	DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISHIKAWA, MINORU ET AL: "Preparation of aminopiperidine moiety-containing heterocyclic compounds as integrin.alpha.v.beta.3 antagonists" retrieved from STN Database accession no. 131:299455 XP002138383 composé 247035-04-7 & WO 99 52872 A (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD., JAPAN) 21 octobre 1999 (1999-10-21)	11
P,X	WO 99 65895 A (MARSAULT ERIC ;SANOFI SYNTHELABO (FR); CROCI TIZIANO (IT); GUZZI U) 23 décembre 1999 (1999-12-23) le document en entier	1-10

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document internationale No

PCT/FR 00/03535

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 3524955	A	30-01-1986	BE 902897 A	15-01-1986
			CH 665208 A	29-04-1988
			FR 2567885 A	24-01-1986
			GB 2163150 A, B	19-02-1986
			IT 1200092 B	05-01-1989
			JP 61037765 A	22-02-1986
EP 0095454	A	30-11-1983	AT 378191 A	25-06-1985
			AT 375654 B	27-08-1984
			AT 375360 B	25-07-1984
			AT 129883 A	15-11-1984
			AU 566107 B	08-10-1987
			AU 1440983 A	17-11-1983
			CA 1233181 A	23-02-1988
			CS 235344 B	15-05-1985
			DD 209831 A	23-05-1984
			DK 210483 A	14-11-1983
			JP 58206581 A	01-12-1983
			NO 831680 A	14-11-1983
			PL 241918 A	24-04-1985
			PL 250855 A	16-07-1985
			PL 250856 A	16-07-1985
			AT 188882 A	15-01-1984
			CS 235321 B	15-05-1985
DD 209831 C	18-12-1985			
AT 467182 A	15-12-1983			
US 5627196	A	06-05-1997	AU 718875 B	20-04-2000
			AU 4651696 A	07-08-1996
			BR 9607077 A	18-11-1997
			CA 2210220 A	25-07-1996
			CZ 9702207 A	18-02-1998
			EP 0722941 A	24-07-1996
			FI 973024 A	16-07-1997
			HU 9901099 A	28-07-1999
			JP 10512861 T	08-12-1998
			NO 973281 A	08-09-1997
			NZ 301161 A	28-10-1999
			PL 321851 A	22-12-1997
			TR 9700644 T	21-01-1998
			US 6172073 B	09-01-2001
			WO 9622290 A	25-07-1996
			US 5741789 A	21-04-1998
US 5576321 A	19-11-1996			
US 5614523 A	25-03-1997			
US 5789402 A	04-08-1998			
WO 9952872	A	21-10-1999	AU 3167899 A	01-11-1999
			EP 1074543 A	07-02-2001
WO 9965895	A	23-12-1999	FR 2780057 A	24-12-1999
			AU 4048299 A	05-01-2000
			EP 1087961 A	04-04-2001

#

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**